

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

GALLENBLASENMOTILITÄT BEIM MENSCHEN MIT
UND OHNE CHOLELITHIASIS

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von

Michael Würbach

aus Mainz

Mainz 1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552622_0049

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

GALLENBLASENMOTILITÄT BEIM MENSCHEN MIT
UND OHNE CHOLELITHIASIS

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von

Michael Würbach

aus Mainz

Mainz 1978



Fachbereichsdekan: Professor Dr.E.Straub

1. Gutachter : Professor Dr.H.Weis

2. Gutachter : Professor Dr.Holtermüller

INHALTSANGABE

	Seite
1. E i n l e i t u n g	
1.1 Medizinische Bedeutung der Cholelithiasis	2
1.2 Das Krankheitsbild der Cholelithiasis	3
1.3 Diagnostik der Gallensteinerkrankung	4
1.4 Pathologie der Gallensteine	5
1.5 Lokalisation von Gallensteinen	6
2. M a t e r i a l u n d M e t h o d e	
2.1 Cholezystokinin-Cholezystographie	7
2.1.1 Versuchsdurchführung	7
2.1.2 Planimetrische Auswertung	9
3. E r g e b n i s s e	
3.1 Aufschlüsselung der Patienten	10
3.2 Gallenblasen vor Cholezystokinin-Infusion	13
3.3 Kontraktion der Gallenblasen unter CCK-Infusion	15
3.4 Nebenwirkungen	20
4. D i s k u s s i o n	
4.1 Die Gallensekretion der Leber	21
4.2 Funktionen der Gallenblase	23
4.2.1 Konzentrierung der Galle	23
4.2.2 Speicher- und Entleerungsfunktion	23
4.3 Ursachen der Cholelithiasis	26
4.3.1 Infektion	26
4.3.2 Sekretion lithogener Galle	27
4.3.3 Gravidität	29
4.3.4 Stase und veränderte Gallenblasenmotilität	31
5. Z u s a m m e n f a s s u n g	37
6. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	38
7. L e b e n s l a u f	

1. Einleitung

1.1 Medizinische Bedeutung der Cholelithiasis

Gallensteine werden vor dem 20. Lebensjahr selten beobachtet, während danach bis zum 8. Lebensjahrzehnt die Häufigkeit deutlich ansteigt (1). Bei Bevölkerungsgruppen mit erhöhter fettreicher Ernährung fand sich eine um ein vielfaches höhere Gallensteinmorbidity als in Vergleichsgruppen (2/3).

Die Häufigkeit der Cholelithiasis schwankt in Europa zwischen 15-20 %, während in den USA etwa 7 % der Erwachsenen Gallensteinträger sind (4/5/6/7). Man schätzt, daß Gallensteine in ca. 50 % unspezifische Beschwerden hervorrufen. Dazu gehören Völlegefühl, Druckgefühl im Oberbauch, Obstipation, sowie Unverträglichkeit mancher Speisen. Bei einer Langzeitbeobachtung (8) von 781 Gallensteinträgern über 11 Jahre, entwickelten sich bei 35 % dieser Patienten erhebliche Komplikationen. Dabei kam es zu akuten oder chronischen Cholezystitiden, Gallenblasenhydrops, Gallenblasenempyem mit Perforation, Schrumpfgallenblase, Gallenblasenkarzinom, biliäre Zirrhose, Pankreatitis, akute oder chronische Cholangitis mit Leberabszessen, Papillitis stenosans und Gallensteinileus. Zur Verhinderung dieser teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen ist eine frühzeitige Entfernung der Gallensteine notwendig. Aber auch intra- und postoperativ besteht eine Letalitätsrate bis zu 15 % (9). Allein in den USA müssen sich jährlich ca. 300.000 Personen einer Cholezystektomie unterziehen (7).

Diese einleitenden Zahlen zeigen die Bedeutung der Cholelithiasis und die Notwendigkeit, die Pathogenese der Gallensteine weiter abzuklären, um bereits der Entstehung von Gallensteinen entgegenarbeiten zu können.

1.2 Das Krankheitsbild der Cholelithiasis

Wie bereits oben angeführt, treten Beschwerden nicht bei allen Gallensteinträgern auf. Oft sind die Beschwerden so gering, daß die Patienten nie ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, wobei nicht bekannt ist, warum nicht alle Patienten stärkere Beschwerden entwickeln (5).

Als unspezifische Beschwerden werden häufig Völlegefühl, Blähungen und Neigung zu Obstipation genannt, sowie die Unverträglichkeit von fettreichen Mahlzeiten, Kaffee und blähenden Speisen.

Als spezifische Symptome gelten Ikterus und Gallenkolik.

Die akute Gallenkolik, hervorgerufen durch Einklemmung eines Steines im Ductus cysticus oder Ductus choledochus, ist durch krampfartige Schmerzen charakterisiert, die vom Epigastrium entlang des rechten Rippenbogens bis in die rechte Schulter ausstrahlen können. Die Schmerzlokalisation variiert jedoch stark.

So hat Cole (10) epigastrische Schmerzen nur bei 27,2 % der Patienten während Gallenkoliken gefunden. Nach Sparkman (11) traten in 45 % der Fälle Schmerzen im Epigastrium auf, wobei teilweise eine Ausstrahlung in den Rücken angegeben wird.

Auffällig ist das häufige Auftreten von Koliken in der Nacht, wofür es bisher keine Erklärung gibt (10). Der akute Schmerzanfall ist oft verbunden mit einem leichten Temperaturanstieg bis $38,5^{\circ}\text{C}$ rektal, sowie Übelkeit und Erbrechen. Bei totalem Verschuß kommt es zusätzlich 4-5 Stunden später zum Auftreten eines Ikterus.

1.3 Diagnostik der Gallensteinerkrankung

Wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer Gallensteinerkrankung geben die Anamnese und die körperliche Untersuchung des Patienten. Die Symptome wurden bereits erwähnt, wobei aber die Angabe von Verdauungsbeschwerden nur als Hinweis einer Gallensteinerkrankung dient.

Bei Gallenblasenerkrankungen besteht eine umschriebene Druckschmerzhaftigkeit der Gallenblasenregion und eine leichte Abwehrspannung unterhalb des rechten Rippenbogens, sowie deutlicher Klopfschmerz in dem gleichen Bereich. Führt eine Gallenkolik zu einer Galleabflußstörung, kommt es zum Anstieg des direkten Bilirubins im Serum innerhalb von 4-6 Stunden. Dieser Nachweis erlaubt die Trennung von Koliken anderer Organe wie Niere, Magen etc..

Die Diagnose wird durch röntgenologischen oder endoskopischen Nachweis der Steine gesichert. Auf Leeraufnahmen lassen sich schattengebende, kalziumhaltige Steine nachweisen, die jedoch nur bei 10 % der Patienten vorliegen. Bei einer Steingröße über 5 mm gibt das Ultraschallsonogramm im Akutstadium in 80-90 % einen wichtigen diagnostischen Hinweis. Bei den Patienten ohne Ikterus sollte zunächst ein orales Cholezystogramm durchgeführt werden. Die intravenöse Cholezysto-Cholangiographie ist zwar aufgrund nicht seltener allergischer Nebenreaktionen mit einem größeren Risiko für den Patienten verbunden, garantiert aber zusätzlich eine deutlichere Darstellung der Gallenwege. Die hohe Verträglichkeit der intravenösen Kontrastmittel erlaubt inzwischen das Infusionscholangiogramm, dessen Aussagefähigkeit durch die Tomographie noch verbessert wurde. (12).

Besteht ein Ikterus von über 5 mg% Bilirubin, so kann eine Duodenoskopie mit retrograder Kontrastmittelfüllung der Gallenwege eine diagnostische Klärung bringen. Es gibt mittlerweile Untersucher, die dabei Erfolgszahlen von 90 % aufweisen können (13).

Eine andere, aufgrund der geringen Komplikationsrate immer häufiger durchgeführte Untersuchungsmethode, ist die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC). Diese, mit einer Chiba-Nadel durchgeführte Untersuchung, hat die diagnostischen Möglichkeiten des Verschlussikterus stark erweitert, da sie sich durch leichte Erlernbarkeit, eine geringe Komplikationsrate, geringe Patientenbelastung, sowie vor allem durch eine hohe Treffsicherheit auszeichnet (14).

1.4 Pathologie der Gallensteine

Man unterscheidet im wesentlichen 3 Arten verschieden häufig vorkommender Gallensteine (15). In Nordeuropa bestehen 90 % der Gallensteine vorwiegend aus Cholesterol, während nur in 6 % Pigmentsteine auftreten (16/17).

In ganz seltenen Fällen bestehen Gallensteine aus Calciumcarbonat oder auch Calciumpalmitat etc. (15).

1.5 Lokalisation von Gallensteinen

Gallensteine kommen überwiegend in der Gallenblase vor und nur in 10 % der Fälle im Ductus choledochus (4).

Die Tatsache, daß Steine in den Gallenwegen distal der Einmündung des Ductus cysticus liegen und in ihrer Zusammensetzung identisch sind mit den Steinen in der Gallenblase, sprechen für ihre Entstehung in der Gallenblase. Abgesehen von den sehr seltenen intrahepatischen Gallensteinen, z.B. beim Caroli-Syndrom, gelangen Gallensteine sehr wahrscheinlich aus der Gallenblase in die Gallenwege. Schon seit vielen Jahren wird vermutet, daß der Entstehung von Gallensteinen in der Gallenblase eine Störung der Motilität zugrunde liegt oder zumindest die Steinbildung fördert. Da bisherige Motilitätsstudien sich meist auf die Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase nach Reizmahlzeit beschränkten, wurde in der vorliegenden Studie die Kontraktionsfähigkeit mit einem genau dosierbaren Reiz untersucht und verglichen zwischen steinfreien Normalpersonen und Gallensteinträgern.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 Cholezystokinin - Cholezystographie

Um die Gallenblasenmotilität von Patienten mit Cholelithiasis und Kontrollpersonen zu vergleichen, wurde eine Cholezystokinin-Cholezystographie durchgeführt.

Dabei wurden röntgenologisch dargestellte Gallenblasen mittels des Hormons Cholezystokinin (CCK) stimuliert und die Reaktion der Gallenblase auf das Hormon durch Röntgenaufnahmen in bestimmten Zeitabständen festgehalten.

Auf den somit erhaltenen Bildern wurde dann die Fläche des Röntgenschnitts der Gallenblase mit einem Planimeter ausgemessen und in Relation zu der Fläche der ungereizten Gallenblase gesetzt.

2.1.1 Versuchsdurchführung

Im Rahmen dieser Studie wurden 16 Normalpersonen und 16 Steinträger untersucht.

Der Versuchsaufbau war bei allen Personen gleich, die Dauer der Untersuchung hing jedoch vom Ausmaß der Gallenblasenkontraktion ab, da mit Erreichen einer Fläche von 50 % der Ausgangsfläche die Untersuchung beendet wurde.

Jede Versuchsperson kam nüchtern in die Klinik und erhielt 40 ml des Röntgenkontrastmittels BILIVISTAN^R langsam intravenös. Nach etwa 2 Stunden wurde der Patient in entspannter Rückenlage weich auf dem Röntgentisch gelagert.

Anschließend wurde eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung begonnen. Damit die folgenden Röntgenaufnahmen immer aus dem gleichen Winkel abgeleitet wurden, achteten Proband und Untersucher darauf, daß die Lage auf dem Röntgentisch über die gesamte Versuchsdauer nicht verändert wurde. Weiterhin mußte der Abstand der Filmplatte zum Röntgentisch, und damit auch vom Aufnahmeobjekt, bei allen Bildern eines Versuches gleich bleiben, damit für die nachfolgende Auswertung der Bilder die Maßstäbe identisch waren. Diese Konstanz wurde durch Kontrolle des Filmabstandes vom Röntgentisch mittels eines Zentimetermaßes vor jeder Aufnahme erreicht. Die erste Röntgenaufnahme wurde 1-2 Stunden nach Bilivistaninjektion und vor der Stimulation der Gallenblase durchgeführt.

Dann wurde die Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung ersetzt durch eine Infusion mit CCK in physiologischer Kochsalzlösung ($0,004 \text{ E CCK/min/kg Körpergewicht}$), die über eine Zeitdauer von 60 min einlief. Die Genauigkeit der pro Zeiteinheit infundierten Flüssigkeitsmenge wurde durch eine Infusionspumpe der Firma Braun-Melsungen gewährleistet, wobei eine Infusionsmenge von $0,6 \text{ ml/min}$ appliziert wurde. Das CCK wurde vom Karolinska Institutet Stockholm, Schweden, bezogen.

30 min und 60 min nach CCK-Infusionsbeginn wurde je eine a.p. Zielaufnahme der Gallenblase durchgeführt.

2.1.2 Planimetrische Auswertung

Die in 30 minütigen Abständen angefertigten Röntgenbilder wurden numeriert und die Gallenblasenschatten abgepaust. Mit einem Planimeter wurden dann die Flächen der Gallenblasenschatten ausgemessen. Eine Überprüfung dieser Methode anhand vorgegebener, streng geometrischer Figuren (Viereck, Kreis) ergab eine Schwankung von 1-2 %. Bezüglich der Gallenblasen wurde der Mittelwert von 3 Messungen der gleichen Gallenblase bestimmt. Auf diese Weise erhielt man für jede Versuchsperson 3 Werte, von denen der erste die Ausgangsgröße angab. Die beiden nächsten zeigten eine eventuelle Verkleinerung der Gallenblasenfläche durch Kontraktion nach CCK-Gabe an und zwar nach 30- und 60 minütiger Infusionsdauer. Daraus ließ sich dann die prozentuale Verkleinerung der Gallenblase errechnen, wobei die Ausgangsfläche als 100 % festgelegt wurde.

3. E R G E B N I S S E

3.1 Aufschlüsselung der Patienten

Die Cholezystokinin-Cholezystographie wurde bei 32 Patienten durchgeführt, die in 2 Gruppen eingeteilt werden konnten. Die erste Gruppe setzte sich aus 16 Patienten zusammen, die alle röntgenologisch nachgewiesene Gallensteine hatten und dadurch bedingte, bereits längere Zeit andauernde Beschwerden. Dabei waren bei allen Patienten bereits Koliken aufgetreten, bei 6 Patienten waren diese bereits mehrmals vorgekommen. Das Ausmaß der Schmerzen variierte zwischen "dumpf" und "unerträglich".

Die Personen der zweiten Gruppe (16 Personen) hatten weder von der Galle herrührende Beschwerden noch Gallensteine. Die Altersgrenzen der Personen aus Gruppe I lagen bei 26 und 72 Jahren, bei einem Durchschnittswert von 47,56 Jahren. In der Kontrollgruppe betrugen die Grenzwerte 22 und 77 Jahre, bei einem Mittelwert von 40,62 Jahren. Eine genaue Aufschlüsselung nach Geschlecht, Alter und Gewicht ist aus Tabelle I und II ersichtlich.

Tabelle I : Zusammensetzung der Gruppen I und II unter Berücksichtigung von
Geschlecht, Alter und Gewicht (Jahre, kg).

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Gew.	Steine	Nr.	Name	Geschl.	Alter	Gew.	Steine
1	E.B.	fem.	53	70	+	17	C.S.	fem.	60	48	-
2	K.B.	fem.	44	60	+	18	H.S.	fem.	50	61	-
3	A.W.	fem.	55	74	+	19	M.W.	fem.	39	62	-
4	G.L.	fem.	49	65	+	20	A.M.	fem.	70	51	-
5	E.U.	fem.	38	63	+	21	I.G.	fem.	27	47	-
6	R.S.	fem.	32	55	+	22	A.G.	fem.	23	54	-
7	H.G.	fem.	53	59	+	23	B.H.	fem.	21	50	-
8	O.K.	fem.	49	56	+	24	H.F.	fem.	25	60	-
9	G.L.	fem.	41	75	+	25	I.M.	masc.	33	77	-
10	K.W.	fem.	50	69	+	26	J.G.	masc.	77	85	-
11	F.G.	fem.	51	85	+	27	H.W.	masc.	38	70	-
12	R.S.	fem.	26	50	+	28	J.T.	masc.	40	86	-
13	V.L.	masc.	44	75	+	29	M.W.	masc.	24	62	-
14	E.F.	masc.	53	85	+	30	J.F.	masc.	70	81	-
15	B.M.	masc.	72	87	+	31	K.R.	masc.	26	70	-
16	H.W.	masc.	48	72	+	32	R.H.	masc.	26	77	-

Tabelle II: Zusammensetzung der Gruppen I und II unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter (in Jahren), Gewicht (in kg).

Gruppe I: Personen mit Cholelithiasis

Gruppe II: Personen ohne Cholelithiasis

	Gruppe I	Gruppe II
Gesamtzahl	16	16
davon weiblich	12	8
davon männlich	4	8
Alter (weiblich)	>26<56	>22<70
Mittelwert	45,3	39,5
Alter (männlich)	>44<72	>24<77
Mittelwert	54,2	41,7
Mittelwert (weibl.+männl.)	47,56	40,62
Gewicht (weiblich)	>50<85	>47<62
Mittelwert	66,0	54,1
Gewicht (männlich)	>72<87	>62<86
Mittelwert	79,7	76,0
Mittelwert (weibl.+männl.)	70,0	71,31

3.2 Gallenblasen vor Cholezystokinin-Infusion

Die planimetrische Auswertung der Flächen der ungereizten Gallenblasen im Röntgenbild ergab für die erste Gruppe eine durchschnittliche Größe von $34,36 \text{ cm}^2$, wobei die Größen zwischen $12,4 \text{ cm}^2$ und $66,0 \text{ cm}^2$ schwanken.

Für die zweite Gruppe konnte eine durchschnittliche Gallenblasenfläche von $28,51 \text{ cm}^2$ ermittelt werden. Hier zeigten sich Schwankungen der Größe zwischen $18,2 \text{ cm}^2$ und $46,8 \text{ cm}^2$.

(Tabelle III)

Die statistischen Berechnungen nach dem ungepaarten student-T-Test ergaben einen Wert von $p < 0,05$. Somit unterscheiden sich die Flächen der Gallenblasen von Normalpersonen nicht signifikant von den Flächen der Gallenblasen von Steinträgern.

Tabelle III: Flächen der ungereizten Gallenblasen (cm²)

Gruppe I: mit Cholelithiasis

Gruppe II: ohne Cholelithiasis

<u>Gruppe I</u>		<u>Gruppe II</u>	
Weiblich:		Weiblich:	
Pat.Nr.	Fläche (cm ²)	Pat.Nr.	Fläche (cm ²)
1	21,4	17	27,0
2	30,0	18	21,5
3	14,4	19	46,8
4	34,5	20	33,5
5	35,9	21	31,3
6	25,5	22	24,8
7	28,5	23	25,4
8	51,2	24	35,4
9	27,3		
10	52,0		
11	66,0		
12	45,1		
Mittelwert:	35,98	Mittelwert:	30,71
Männlich:		Männlich:	
13	30,4	25	36,5
14	33,4	26	24,6
15	12,4	27	38,5
16	41,9	28	16,0
		29	24,6
		30	25,5
		31	26,6
		32	18,2
Mittelwert:	29,5	Mittelwert:	26,5
Mittelwert:	34,36	Mittelwert:	28,51
(weibl. u. männl.)		(weibl. u. männl.)	

3.3 Kontraktion der Gallenblase unter CCK-Infusion

Nach Infusion von CCK über 30 min hatten sich die Gallenblasen der Personen mit Cholelithiasis im Durchschnitt um 25,62 % auf 74,38 % der Ausgangsfläche verkleinert. Dabei schwankte das Kontraktionsausmaß zwischen 3,5 % und 70,2 %. (Tabelle IV/V).

In der Gruppe der Kontrollpersonen betrug die durchschnittliche Verkleinerung der Gallenblase 34,86 %, bei Kontraktionsschwankungen zwischen 8,6 % und 61,3 %.

Bei der statistischen Berechnung nach dem ungepaarten student-T-Test ergab sich $p < 0,05$. Ein signifikanter Unterschied der Flächen der Gallenblasen von Normalpersonen und von Steinträgern konnte nach 30 minütiger Reizung mit CCK also nicht aufgezeigt werden.

Nach einer Reizung der Gallenblasen über 60 Minuten ergaben sich folgende Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangsflächen. Für die Gruppe I fand sich im Mittel eine Verkleinerung um 35,24 % auf 64,76 % der Ausgangsfläche, bei Schwankungen zwischen 6,5 % und 72,2 %. In der Gruppe II hatten sich die Gallenblasen auf Werte zwischen 23,6 % und 72,4 % verkleinert. Im Mittel verkleinerten sich die Gallenblasen um 53,57 % auf 46,43 % der Ausgangsfläche. (Tabelle VI/VII):

Die statistische Berechnung nach dem ungepaarten student-T-Test ergab $p < 0,005$. Somit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Kontraktionsausmaß der Gallenblasen bei Normalpersonen und Patienten mit Cholelithiasis nach 60 minütiger Infusion von CCK aufgezeigt werden.

Tabelle IV: Verminderung der Fläche der Gallenblasenschatten nach
30 Minuten Infusion von CCK (% der Verkleinerung).

Gruppe I: Personen mit Cholelithiasis

Gruppe II: Personen ohne Cholelithiasis

<u>Gruppe I</u>		<u>Gruppe II</u>	
Weiblich:		Weiblich:	
Pat.Nr.	% Verkleinerung	Pat.Nr.	% Verkleinerung
1	4,2	17	50,7
2	10,0	18	8,6
3	70,2	19	44,8
4	42,6	20	44,5
5	10,5	21	53,6
6	28,2	22	40,1
7	3,5	23	41,0
8	33,7	24	10,2
9	14,6		
10	22,3		
11	9,5		
12	33,1		
Mittelwert:	23,6	Mittelwert:	36,7
männlich:		männlich:	
13	22,0	25	34,8
14	26,3	26	50,4
15	53,2	27	35,5
16	25,4	28	11,8
		29	26,0
		30	61,3
		31	22,5
		32	21,9
Mittelwert:	31,73	Mittelwert:	33,2
Mittelwert:	25,62	Mittelwert:	34,86
(männl. u. weibl.)		(männl. u. weibl.)	

Tabelle V: Gallenblasenflächen nach 30 Minuten Infusion von CCK (Angaben in % der Ausgangsfläche).

Gruppe I: Personen mit Cholelithiasis

Gruppe II: Personen ohne Cholelithiasis

<u>Gruppe I</u>		<u>Gruppe II</u>	
weiblich:		weiblich:	
Pat.Nr.	% der Ausgangsfläche	Pat.Nr.	% der Ausgangsfläche
1	95,8	17	49,3
2	90,0	18	91,4
3	29,8	19	55,2
4	57,4	20	55,5
5	89,5	21	46,4
6	71,2	22	59,9
7	96,5	23	59,0
8	66,3	24	89,8
9	85,4		
10	77,7		
11	90,5		
12	66,9		
Mittelwert:	76,4	Mittelwert:	63,3
männlich:		männlich:	
13	78,0	25	65,2
14	73,7	26	49,6
15	46,8	27	64,5
16	74,6	28	88,2
		29	74,0
		30	38,7
		31	77,5
		32	78,1
Mittelwert:	68,27	Mittelwert:	66,8
Mittelwert:	74,38	Mittelwert:	65,14
(männl. u. weibl.)		(männl. u. weibl.)	

Tabelle VI: Verminderung der Fläche der Gallenblasenschatten
nach 60 Minuten Infusion von CCK. (% der Verkleinerung)

Gruppe I: Personen mit Cholelithiasis

Gruppe II: Personen ohne Cholelithiasis

<u>Gruppe I</u>		<u>Gruppe II</u>	
weiblich:		weiblich:	
Pat.Nr.	% Verkleinerung	Pat.Nr.	% Verkleinerung
1	6,5	17	70,4
2	10,0	18	23,6
3	72,2	19	63,0
4	46,8	20	64,7
5	15,0	21	61,9
6	39,9	22	56,1
7	11,6	23	48,1
8	45,1	24	38,7
9	21,2		
10	51,1		
11	19,4		
12	55,5		
Mittelwert:	32,86	Mittelwert:	53,32
männlich:		männlich:	
13	19,6	25	53,6
14	38,3	26	72,4
15	54,1	27	58,6
16	57,5	28	46,3
		29	26,1
		30	70,6
		31	54,1
		32	48,9
Mittelwert:	42,4	Mittelwert:	53,9
Mittelwert:	35,24	Mittelwert:	53,57
(männl. u. weibl.)		(männl. u. weibl.)	

Tabelle VII: Gallenblasenflächen nach 60 Minuten Infusion von CCK.

(Angaben in % der Ausgangsfläche)

Gruppe I: Personen mit Cholelithiasis

Gruppe II: Personen ohne Cholelithiasis

<u>Gruppe I</u>		<u>Gruppe II</u>	
weiblich:		weiblich:	
Pat.Nr.	% der Ausgangs- fläche	Pat.Nr.	% der Ausgangs- fläche
1	93,5	17	29,6
2	90,0	18	76,4
3	27,8	19	37,0
4	53,2	20	35,3
5	85,0	21	38,1
6	60,1	22	43,9
7	88,4	23	51,9
8	54,9	24	61,3
9	78,8		
10	48,9		
11	80,6		
12	44,5		
Mittelwert:	67,14	Mittelwert:	46,68
männlich:		männlich:	
13	80,4	25	46,4
14	61,7	26	27,6
15	45,9	27	41,4
16	42,5	28	53,7
		29	73,9
		30	29,4
		31	45,9
		32	51,1
Mittelwert:	57,6	Mittelwert:	46,1
Mittelwert:	64,76 (männl.u.weibl.)	Mittelwert:	46,43 (männl.u.weibl.)

3.4 Nebenwirkungen

Reaktionen auf das Kontrastmittel traten nur bei einer Patientin während der Injektion von Bilivistan, in Form einer allergischen Sofortreaktion auf, die durch Gabe von Decortin R rasch behoben wurde. Alle anderen Personen zeigten keinerlei Unverträglichkeiten.

Auch unter der Einwirkung von Cholezystokinin waren nur bei einem männlichen Patienten mit Cholelithiasis Beschwerden aufgetreten. Er klagte über stärkeren Brechreiz und Schmerzen im rechten Epigastrium, verbunden mit orthostatischen Symptomen wie Schwindel und Kopfschmerzen. Hier führte Buscopan^R i.v. zu rascher Beschwerdefreiheit.

Ansonsten waren unter CCK-Gabe bei keinem Patienten Beschwerden aufgetreten.

4. DISKUSSION

4.1 Die Gallensekretion der Leber

Neben vielen Stoffwechselfunktionen hat die Leber die Aufgabe, Galle zu produzieren. Die Bedeutung der Galle im Rahmen der Verdauung liegt in der Fähigkeit, Fette zu emulgieren und somit resorbierbar zu machen.

Menschliche Lebergalle setzt sich wie folgt zusammen (18):

97,0	% H ₂ O	0,7	% anorganische Salze
0,7	% gallensaure Salze	0,15	% Fettsäuren
0,2	% Gallenfarbstoffe	0,1	% Lecithin
0,06	% Cholesterol	0,1	% Fett

Die Gallenfarbstoffe entstehen im RES als Abbauprodukt des Hämoglobins und werden über die Leber ausgeschieden. Auch Cholesterol ist normaler Bestandteil der Galle und dieser Transportweg stellt einen wichtigen ausscheidungsmechanismus für diese Substanz dar (19).

Die primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure werden in der Leber aus Cholesterol synthetisiert, mit Glycin und Taurin konjugiert und aktiv in die extrahepatischen Gallenwege sezerniert (20). Um über die Galle ausgeschieden werden zu können, wird das wasserunlösliche Cholesterol durch Bildung von Mizellen aus Gallensäuren und Lecithin in Lösung gehalten. Die Gallensäuren spielen dabei die Rolle eines Detergens (21/22).

Der Schlüssel für die Cholesterollöslichkeit ist die Gallensalzsekretion der Leber, da die Phospholipidsekretion durch sie stimuliert wird (23/24).

Die sezernierte Galle wird in der Gallenblase gespeichert und konzentriert. Durch Nahrungsaufnahme wird CCK freigesetzt, das zu einer Gallenblasenentleerung führt. Im oberen Dünndarm werden auch die Nahrungsfette in den Mizellen emulgiert und durch Einwirkung der Lipase gespalten. Fettsäuren, Monoglyceride und Cholesterol werden hier resorbiert, während die wasserlöslichen Gallensäuren zu 95 % im distalen Ileum resorbiert werden (25). Der Verlust von 5 % der Gallensäure wird in der Leber durch Synthese ausgeglichen (26/27).

Für die Pathogenese der Gallensteine spielen die 3 Substanzen Cholesterol, Lecithin und Gallensäuren die wichtigste Rolle.

Admirand und Small (28) stellten fest, daß diese Substanzen normalerweise in einem ganz bestimmten Verhältnis zueinander vorliegen müssen, z.B.

Gallensäuren	71 %
Cholesterol	8 %
Phospholipide	21 %,

damit Cholesterol in Lösung bleibt.

Liegt Cholesterol in einer höheren Konzentration vor oder sind die beiden anderen Bestandteile vermindert, so ist die Löslichkeit nur für einen Teil des Cholesterol möglich. In einem, von den oben genannten Autoren aufgestellten, triangulären Koordinatensystem kann eine micelläre Zone, in der Cholesterol in gelöster Form vorliegt, von einer Übersättigungszone, in der Cholesterol in Kristallform vorkommt, abgegrenzt werden. Galle, die mit Cholesterol übersättigt ist, neigt zur Steinbildung und wird als lithogen bezeichnet.

.2 Funktionen der Gallenblase

.2.1 Konzentrierung der Galle

In der Gallenblase findet eine aktive Resorption von Na^+ und Cl^- und eine passive Resorption von H_2O statt. Der Wassergehalt der Lebergalle wird von 97 % auf 89 % in der Blasengalle reduziert (18). Durch Verdrängung von Chlor durch Mucin, wobei die molare Konzentration erhalten bleibt, kommt es zu einer Viskositätszunahme der Galle (29). Das Mucin der Galle wird von dem Gallenschleimhautepithel und dem Epithel der extrahepatischen Gallenwege sezerniert (30).

.2.2 Speicher- und Entleerungsfunktion

Die Gallenblase stellt als Speicherorgan einen Teil der extrahepatischen Gallenwege dar. Histologisch ist sie aus gitterförmig angeordneten glatten Muskelfasern mit longitudinalen und zirkulärer Faserzügen aufgebaut (31/32). Die Leber sezerniert ständig geringe Mengen von Galle. Um jedoch bei Nahrungsaufnahme eine größere Menge Galle zur Emulgierung der Nahrungsfette zur Verfügung zu haben, wird die Galle in der Gallenblase gespeichert und konzentriert.

Für die Füllung der Gallenblase ist der Sphincter Oddi verantwortlich, dessen Verschluss einen Rückstau und Füllung der Gallenblase bewirkt. Withaker (33) konnte dies durch Offenhalten des Sphincters Oddi mittels eines Tubus zeigen.

Die Kontraktion, und damit auch die Entleerung der Gallenblase, wird über einen humoralen Reiz gesteuert, der in verschiedenen Stufen abläuft. Hauptstimulator ist dabei das Hormon Cholezystokinin (CCK). Diese Substanz wurde 1928 von Ivy und Oldberg (34) gefunden. Seit 1964 kann diese Substanz in hohem Maße gereinigt hergestellt werden, nachdem die Aminosäuresequenz genau festgestellt werden konnte (35). Hiermit war eine Möglichkeit gegeben, Kontraktionen der Gallenblase, unabhängig von der Nahrungsaufnahme und in genauer Dosis, zu provozieren und diagnostisch auszuwerten.

Physiologischerweise wird CCK durch essentielle Aminosäuren und Fettsäuren der aufgenommenen Nahrung aus der Duodenalschleimhaut freigesetzt und gelangt über die Pfortader zur Leber. Von dort aus erreicht es die Gallenblase über den allgemeinen Kreislauf (36/37).

CCK löst eine Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur aus (34) und relaxiert den Sphincter Oddi (38/21/30).

Untersuchungen mit CCK-Injektionen zeigen, daß sich in der Mehrzahl der Fälle die Gallenblasen kontrahieren. Edholm fand eine Verkleinerung der Gallenblasen innerhalb von 15 min auf eine Größe von 38 % der Ausgangsgröße, wobei er 1 Ivy dog unit/kg Körpergewicht innerhalb von 30 sek applizierte (39). Ein anderer Autor verabreichte die gleiche Menge CCK, infundierte jedoch während 30 min und beobachtete eine Verkleinerung der Gallenblasen bis zu 70 % der Ausgangsgrößen (40). Park stellte eine maximale Gallenblasenkontraktion 30 min nach Injektion von 1 E CCK/kg Körpergewicht fest (41). Dabei verkleinerten sich die Gallenblasen im Durchschnitt bis auf 21,4 % der Ausgangsfläche.

Während das Ausmaß der Kontraktion bei den bisher durchgeführten Untersuchungen meist gleich war, fiel auf, daß die injizierte CCK-Menge und die Injektionsdauer immer verschieden war. Von den Untersuchern wurden fast immer hohe Dosen verwandt. Jorpes konnte jedoch zeigen, daß auch geringe Mengen CCK (0,04 mg CCK/kg Körpergewicht) im Bolus injiziert, eine schnelle Kontraktion auslösen (42).

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde in der vorliegenden Untersuchungsreihe eine geringe CCK-Dosis infundiert. Um den physiologischen Vorgang der kontinuierlichen CCK Freisetzung nachzuvollziehen, wurde über die gesamte Untersuchungszeit und nicht bolusartig infundiert.

Nicht immer führt ein Reiz der Gallenblase zu einer Kontraktion. Broden konnte bei 3 von 29 Fällen mit CCK-Injektionen keine Kontraktion auslösen (43). Backlund berichtet, daß in 15 % der von ihm durchgeführten Cholezystographien keine deutliche Kontraktion der Gallenblasen zu beobachten war (44).

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob fehlende oder zumindest verminderte Gallenblasenkontraktion bei der Bildung von Gallensteinen eine Rolle spielen. Im folgenden sollen daher die bis heute gefundenen Erklärungen und die eigenen Ergebnisse diskutiert werden.

4.3 Ursachen der Cholelithiasis

4.3.1 Infektion

Bereits um die Jahrhundertwende wurden viele mikrobiologische Untersuchungen von Gallenflüssigkeit und Gallensteinen durchgeführt. Die verschiedenartigen Ergebnisse ließen unterschiedliche Deutungen zu, die bis heute noch von einigen Untersuchern aufrecht gehalten werden.

Gordon-Taylor fand intraoperativ gewonnene Gallensteine in 75 % der Fälle infiziert (45). Moynihan konnte bei durch Punktion gewonnener Gallenflüssigkeit von Gallensteinpatienten in 95 % eine Infektion feststellen (46). Diese Beobachtungen führten zu der Annahme, daß die Infektion der Gallenblase eine Ursache der Cholelithiasis darstellt.

Potter konnte jedoch bei 390 Gallenproben von Normalpersonen nur in 2 % eine Infektion nachweisen (47). Stauber (48) und Wannagat (49) fanden in 25 % intraoperativ gewonnener Gallenblasenpunktate von Gallenpatienten infizierte Galle, wobei vornehmlich E. coli, Enterokokken und Streptokokken nachweisbar waren.

Man geht heute davon aus, daß eine Cholezystitis meist Folge der Cholelithiasis ist. Die klinische Beobachtung bestätigt diesen Zusammenhang, da Cholezystitiden selten bei Patienten ohne Gallensteine auftreten. Es scheint wahrscheinlich, daß Bakterien über die Gallenwege ausgeschieden werden und sich bei Cholelithiasis auf den Steinen festsetzen und dort vermehren.

Im Orient, wie auch in Japan, finden sich häufig Bilirubinpigmentsteine. Glucuronidase, die von E.coli sezerniert wird, dekonjugiert Bilirubindiglucuronid. Somit wird wasserlösliches Bilirubin frei, welches als Calciumbilirubinat ausfällt (50).

.3.2 Sekretion lithogener Galle

Admirand und Small (28) stellten bei Vergleichen der Gallenzusammensetzung von Patienten mit und ohne Gallensteinen fest, daß bei der ersten Gruppe ein relativer Überschuß an Cholesterol gegenüber Gallensäuren und Phospholipiden vorlag. Andere Autoren konnten diese Ergebnisse bestätigen (51/52/53/54). Die Bedeutung dieser Veränderung liegt in der verminderten Löslichkeit von Cholesterol, welches in übersättigter Galle kristallin ausfällt. In dem Diagramm von Admirand und Small befindet sich dann die Gallenzusammensetzung oberhalb der Linie der Cholesterolsättigung, die Galle ist lithogen (28).

Vergleiche der Zusammensetzung von Lebergalle und Blasengalle bei Frauen mit Cholelithiasis ergaben eine lithogene Lebergalle (51/52). Somit muß die Leber die Veränderung der Gallenzusammensetzung bewirken.

Scheint die Leber als Produktionsort lithogener Galle festzustehen, so sind die Störungen komplex, die einer veränderten Cholesterol- bzw. Gallensäureausscheidung zugrunde liegen können. Einerseits kann die Synthese von Gallensäuren vermindert sein, zum anderen jedoch kann die Cholesterolausscheidung erhöht sein. In beiden Fällen würde lithogene Galle das Resultat sein.

Vlahcevic und Swell (51) konnten bei Gallensteinpatientinnen einen signifikant verminderten Gallensäurepool feststellen. Noch genauer war die von Metzger und Grundy durchgeführte direkte Messung der stündlichen hepatischen Gallensäureproduktion, welche bei amerikanischen Indianerinnen mit Cholelithiasis erniedrigt war. (55). Swell et al. (56) konnten sogar nachweisen, daß zwischen

der Größe des Gallensäurepools und der Zusammensetzung der Galle eine gesetzmäßige Beziehung besteht: sie fanden eine um so mehr mit Cholesterol übersättigte Galle, je kleiner der Gallensäurepool war. Ein zu kleiner Pool und verminderte Gallensäuresekretion können mit einem reduzierten Rückstrom an Gallensäuren zur Leber zusammenhängen, was unter anderem Folge von Stase des Gallenflusses sein könnte.

Die Ursachen, die diesen Veränderungen zugrunde liegen, sind noch nicht ausreichend geklärt. Zum einen nimmt man eine verminderte Synthese von Gallensäuren an, zum anderen wäre ein zu empfindlicher Feedbackmechanismus der Gallensäuresynthese eine mögliche Erklärung (53).

Da bekannt ist, daß bei Adipositas die Synthese von Cholesterol erhöht ist (57), erscheint es interessant, daß viele Indianerinnen mit Gallensteinen übergewichtig sind, wobei die erhöhte Cholesterolsekretion paralell geht mit der Übergewichtigkeit (55).

Nicht nur bei Cholelithiasis wurde lithogene Galle gefunden. Bei Bevölkerungsgruppen mit großer Häufigkeit an Cholesterolgallensteinen, wie z.B. bei nordamerikanischen Indianerinnen, bei denen 70 % aller 30jährigen Gallensteine haben, konnten Thistle und Schoenfield (58), sowie andere Autoren (59) zeigen, daß bereits junge Mädchen im Alter von 20 Jahren, bei denen Cholelithiasis nur in 5 % vorkommt, lithogene Galle aufweisen können. Nakayama et al. (60) wiederum verglichen in einer Studie die Gallenzusammensetzung von normalen Schweden und Japanern, wobei normal bedeutet, daß diese Personen keine Gallensteine aufwiesen. Dabei hatten in Schweden, wo die Steinhäufigkeit im Alter von 60 Jahren ca. 50 % beträgt (61), bereits Normalpersonen übersättigte Galle.

In Japan dagegen, bei einer Steinhäufigkeit von weniger als 10 % (62), ist bei Kontrollpersonen in der Mehrzahl der Fälle normale Gallenzusammensetzung gefunden worden.

Hafner konnte einen Zusammenhang zwischen fettreicher Nahrung und der Bildung lithogener Galle aufzeigen (63). Bei Personen ohne Gallensteine wurde die Gallenzusammensetzung nach dreiwöchiger, fettreicher Nahrung untersucht, und es fand sich lithogene Galle, während nach fettarmer Ernährungsperiode micelläre, also ungesättigte Galle gefunden wurde.

Eine Studie von Malhotra zeigt in Nordindien eine 7 mal höhere Gallensteininzidenz als in Südindien (2). Dabei wird der Fettverbrauch in Nordindien als 15 mal höher angegeben. Sarles konnte bei Cholelithiasis eine signifikant höhere Gesamtkalorienaufnahme finden im Vergleich zu Kontrollpersonen.(3).

3.3 G r a v i d i t ä t

Wie bereits erwähnt, ist die Häufigkeit der Cholelithiasis bei Frauen erhöht. Schröder konnte in einer statistischen Untersuchung feststellen, daß 20 % aller obduzierten Frauen eines bestimmten Zeitraumes Gallensteinträger waren, wohingegen Steine nur bei 4,4 % aller Männer nachgewiesen werden konnten (64). Dabei war bemerkenswert, daß von 10 Gallensteinpatientinnen nur 1 nicht geboren hatte. Eine Untersuchungsreihe von Glenn konnte bei 75 % der Gallensteinpatientinnen durchgemachte Schwangerschaften nachweisen, wobei die durch Steine hervorgerufenen Beschwerden fast immer während der ersten Schwangerschaft auftraten (65). Nach Auskunft des Stat. Bundesamtes Wiesbaden (persönl. Mitteilung) sind 80 % aller Frauen verheiratet.

Diese Beobachtungen führten zu dem Versuch einer Klärung des Zusammenhanges zwischen Schwangerschaft und Cholelithiasis.

Mann und Higgins konnten beobachten, daß sich bei schwangeren Tieren die Gallenblasen langsamer entleerten als bei Vergleichsgruppen, wobei diese Beeinträchtigung mit der Dauer der Schwangerschaft zunahm (66).

Durch röntgenologische Kontrolle der Gallenblase nach Gabe von Reizmahlzeit, konnten Gerdes und Boyden diese Ergebnisse auch für schwangere Frauen bestätigen (67). Bei 19 von 21 Personen einer Untersuchungsgruppe konnten sie, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, eine verlangsamte Gallenblasenentleerung feststellen. Auch hier war die Entleerungszeit im 2. und 3. Trimenon am längsten.

Die Ursachen der Entleerungsverzögerung während der Schwangerschaft werden verschieden diskutiert.

Während Wesphal (68) einen erhöhten Tonus des Sphincter Oddi während der Schwangerschaft, hervorgerufen durch eine Disharmonie des autonomen Nervensystems, annimmt, wiesen bereits Gerdes und Boyden (67) auf eine mögliche extrahepatische Beeinflussung durch Schwangerschaftshormone hin.

Nilsson und Stattin konnten einen inhibitorischen Effekt von Progesteron auf die Gallenblasenmuskulatur beobachten, was vor allem durch den Progesteronanstieg während der Schwangerschaft von Bedeutung sein könnte (69).

Auch Wilcox konnte bei Untersuchungen an amerikanischen Indianerinnen eine hormonal bedingte Entleerungsverzögerung bestätigen (70): Im Verlauf eines Menstrualzyklus nahm die Motilität der Gallenblasen mit Zunahme des Progesteronspiegels ab.

Eine andere Hormonwirkung beobachtete Adlercreutz (71). Seine Feststellung, daß Oestrogen den Gallenfluß hemmt und eine verminderte Sekretion sowohl für Bilirubin als auch für die Gallensäuren bewirkt, spielt für die Lithogenese eine wichtige Rolle. Diese Beobachtung könnte eine Erklärung dafür sein, daß bei Einnahme oraler Kontrazeptiva über eine um mehr als das 2-fache gesteigerte Gallensteinhäufigkeit berichtet wird (72). Diese Beobachtungen legen nahe, daß Stase als Faktor der Lithogenese eine wichtige Rolle spielt.

4.3.4 Stase und veränderte Gallenblasenmotilität

Obwohl die Übersättigung der Gallenflüssigkeit mit Cholesterol als notwendige Voraussetzung für die Gallensteinbildung angesehen werden muß, ist sie keine Erklärung dafür, warum in über 90 % der Fälle die Steine in der Gallenblase entstehen. Aus diesem Grunde ist Strasberg der Meinung, daß sich normale Personen von Steinträgern nicht durch die Lithogenität der Galle unterscheiden, sondern durch bis jetzt unentdeckte Gallenblasenfaktoren (73).

Man diskutiert vor allem drei Mechanismen, über die die Gallenblase aktiv an der Steinbildung beteiligt sein könnte:

- a) Beeinflussung der Gallenzusammensetzung
- b) Anbieten eines für die Ausfällung günstigen Milieus
- c) Ausüben einer indirekten Wirkung auf den Gallensäure-feedbackmechanismus und somit ein Teilhaben an der Bildung lithogener Galle.

ad a)

Die Resorption von Gallensäuren durch die Gallenblase ist gering. Über einen längeren Zeitraum der Stase jedoch könnte sich eine Verschiebung des Verhältnisses Cholesterol : Gallensäuren einstellen (74). Nakayama et al. fanden überdies eine selektive Absorption von Gallensäuren in entzündeten Gallenblasen (75). Diese Beobachtung spielt aber nur in wenigen Fällen eine Rolle, da bei Cholezystitis in der Regel bereits Steine vorhanden sind und somit eine Veränderung der Gallenzusammensetzung zu bereits vorliegenden Ursachen hinzu käme. Eine andere Autorengruppe kommt zu der These, daß allein die Leber für die biochemischen Veränderungen der Gallenflüssigkeit verantwortlich ist und schließt Resorption oder Sekretion von Cholesterol lösenden Substanzen in der Gallenblase aus (76).

ad b)

Bereits 1892 beobachtete Naunyn "flockige, krümelige, bräunliche Klumpen" in der Galle, "die unter dem Mikroskop aus bräunlichen Körnchen bestehen" (77). Diese Beobachtung passte gut zu der lange vermuteten Ursache der Steinbildung, die einen Kristallisationskern als Ausgangspunkt für Steine ansah. Dazu zählte man Bakterien, abgeschilferte Zellen und Schleimsubstanzen (4). Während Keimfreiheit in einer Serie von Steinkernen gefunden wurde (78), konnten in der Gallenflüssigkeit von Gallensteinpatienten vermehrt Schleimsubstanzen nachgewiesen werden (79). Mukoide Substanzen, Proteine die Carbohydrate enthalten, stammen aus den Drüsen und dem Epithel der extrahepatischen Gallenwege (69). Bei durch Dihydrocholesterol induzierter Gallensteinbildung war die Sekretion von Mukoiden

gegenüber Vergleichstieren erhöht (80). Auch bei entzündeten Gallenblasen fand sich Mucus, während diese Substanz bei normalen Gallen nicht nachgewiesen werden konnte (81). Da auch in Gallensteinen gehäuft mucoidhaltige Kerne gefunden wurden (82) und auch Mucus vermehrt in der Galle von Steinträgern gefunden wurde (83), versucht man, Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von mucoiden Substanzen und der Bildung von Gallensteinen zu finden. Bisher fehlen fundierte Erklärungen für die vermehrte Entstehung von mucoiden Substanzen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß Gallensteine durch Reizung der Gallenblasenwand sekundär zu einer vermehrten Sekretion von Mucin führen können. Sind diese Substanzen einmal vorhanden, so können sie die Viskosität der Galle verändern. Andererseits können diese Substanzen kristalline Partikel umhüllen und damit verhindern, daß diese aus der Gallenblase abgehen. Als letztes wird eine Gallensäure resorbierende Fähigkeit diskutiert, die die Bildung lithogener Galle zur Folge haben könnte.

ad c)

Eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes (EHC) kann zum einen durch veränderte Motilitätsverhältnisse der Gallenblase hervorgerufen werden, zum anderen führen dazu Fasten oder Nahrungskarenz vor und nach chirurgischen Eingriffen. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einem schnellen und beachtlichen Abfall der Sekretion an Gallensäuren und Phospholipiden in der Galle und einem starken Rückgang des Gallenflusses und der Produktion von Cholesterol; es resultiert also eine erhöhte Lithogenität (23/27/84/85/86). Thureborn simulierte einen Zustand von Stasis, bei dem Galle zeitweilig daran gehindert wurde ins Duodenum zu

fließen und statt dessen in der Gallenblase zurückgehalten wurde (87). Galle, 1-3 Stunden so zurückgehalten, zeigte ein verändertes Verhältnis von Cholesterol zu Cholesterol lösenden Substanzen. Zum einen wird eine Beeinträchtigung des Feedback-Mechanismus zur Leber zurückkehrender Gallensäuren als Störungsursache diskutiert. Andererseits kann die Existenz eines Inhibitors der Gallensäuresynthese die gleichen Wirkungen haben.

Entscheidend für alle 3 Möglichkeiten gallenblasenspezifischer Faktoren, wie Beeinflussung der Gallenzusammensetzung, Anbieten eines für die Ausfällung günstigen Milieus und Ausüben einer indirekten Wirkung auf den Gallensäurefeedbackmechanismus, ist der verhinderte oder verzögerte Gallenfluß.

Die Bedeutung der Stase wird auch heute noch darin gesehen, daß sie möglicherweise die Lithogenität der Galle mit verursacht. Vor allem aber nimmt man an, daß nur in motilitätsgestörten Gallenblasen Cholesterol ausfallen und wachsen kann (4/75/88). Aus normal entleerenden Gallenblasen kann das kleinste kristalline Partikel immer ausgetrieben werden. Stauber (48) konnte an einer anatomischen Rarität die Bedeutung von schlecht abfließender Gallenflüssigkeit aus der Gallenblase beobachten: Bei einer doppelt angelegten Gallenblase bildeten sich in der Blase mit schlechtem Abfluß Steine, während die andere Blase, mit gutem Abfluß, davon frei blieb. Dieses Extrembeispiel gibt keine Klärung der Vorgänge in der Gallenblase (Resorption, Sekretion, bereits vorhandene lithogene Galle), es zeigt aber die Bedeutung eines regelmäßigen und vollständigen Gallenaustritts aus der Gallenblase.

Unsere Studie sollte zeigen, ob Gallensteinpatienten und Personen ohne Gallensteine Motilitätsunterschiede der Gallenblase aufweisen. Wir konnten feststellen, daß ein signifikanter Unterschied nach 60 min lang infundiertem CCK vorhanden war. Das heißt, daß sich die Gallenblasen der Personengruppe ohne Gallensteine auf über 50 % der Ausgangsgröße verkleinerten, im Gegensatz zu der Gruppe mit Gallensteinen.

Die Schwierigkeit unserer Studie besteht in den mangelnden Vergleichsmöglichkeiten der Ergebnisse. Ähnliche Untersuchungen (40/89) wurden immer mit wesentlich höheren CCK-Dosen (1 Ivy H.E./kg Körpergewicht) oder Injektion von CCK über einen unphysiologisch kurzen Zeitraum, wie 20 bzw. 30 min., durchgeführt.

Somit sind die Resultate von Edholm, daß sich bei Gallensteinpatienten und Normalpersonen die Gallenblasen im gleichen Zeitraum im gleichen Ausmaß kontrahierten, nur bedingt mit unseren Ergebnissen vergleichbar (89). Vielmehr haben unsere Versuche erstmals klar gezeigt, daß mit sehr niedrigen Dosen von CCK ein deutlicher Unterschied in der Kontraktionsfähigkeit der Gallenblasen festzustellen ist.

Für die gestörte Gallenblasenmotilität werden verschiedene Erklärungen gegeben. Man kann sie in primäre und sekundäre Ursachen gliedern.

Zu den primären Ursachen muß man zuerst die möglicherweise verminderte Produktion von CCK in der Duodenalschleimhaut zählen. Weiterhin ist eine reduzierte Ansprechbarkeit der Gallenblasenwand auf CCK vorstellbar, wofür eine veränderte Rezeptorenfunktion verantwortlich sein könnte. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, daß der normale Reaktionsablauf der Produktion von CCK und Stimulation der Gallenblasenmuskulatur durch z.B. Sexualhormone beeinflusst wird.

Die sekundären Beeinträchtigungen der Motilität sind ebenfalls vielfältig. Als Folge von vorhandenen Steinen kann eine ausreichende Entleerung verhindert sein, was klinisch zu einer Gallenkolik führen kann. In unserer Studie konnte bei keinem Patienten ein solches Ereignis beobachtet werden. Im Gegensatz dazu wieder Edholm, in dessen Versuchsreihe bei 30 von 32 Gallensteinpatienten kolikartige Beschwerden aufgetreten waren. (89).

Eine fibrös umgewandelte Gallenblase mit interstitiellem Oedem, als Folge einer chronischen Entzündung, kann ebenfalls zu Motilitätsstörungen führen. Auch pericholezystitische Verwachsungen können sekundär die Gallenblasenentleerung verzögern.

Zwar haben unsere Versuche erstmals einen signifikanten Unterschied der Kontraktion von Gallenblasen mit und ohne Gallensteine zeigen können, anhand dieser Experimente kann aber nicht festgestellt werden, ob Motilitätsstörungen bereits vor der Steinbildung vorhanden sind, oder ob sie sich erst nach Bildung der Steine einstellen.

So dürften Langzeitmotilitätsstudien, die bei einer großen Gruppe von Untersuchungspersonen ohne Gallensteine durchgeführt werden müßten, weitere wichtige Hinweise auf die Gallenblasenfunktion geben. Andere Untersuchungen sollten die Gallenblasenmotilität unter dem Einfluß verschiedener Hormone beobachten. So z.B. zu verschiedenen Zeiten des Menstruationszyklus und bei verschiedenen Schwangerschaftsphasen. Entscheidend dabei ist aber immer, daß dies unter möglichst physiologischen Versuchsbedingungen durchgeführt wird.

Ferner besteht die Möglichkeit, daß Altersunterschiede in der Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase bestehen (90), was jedoch bei der Kleinheit des vorliegenden Untersuchungsmaterials nicht berücksichtigt werden konnte.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Während die neuesten Forschungen über die Entstehung von Cholesterolgallensteinen die metabolischen Veränderungen der Gallenzusammensetzung in den Vordergrund der Pathogenese stellen, wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, die Bedeutung der Motilität der Gallenblase bei der Steinbildung zu ermitteln.

Durch Infusion niedriger Dosen von Cholezystokinin (0,004 E/kg/min) konnte nach 1 Stunde eine signifikant geringere Entleerung der Gallenblase bei 16 Personen mit Cholelithiasis festgestellt werden im Vergleich zu 16 Personen ohne Steine.

Frühere Untersucher haben keine Unterschiede gefunden, da in ihren Experimenten zu hohe Dosen von Cholezystokinin verwandt wurden oder zu rasche Injektionen vorgenommen wurden.

Leider erlaubt unser Befund der schwächeren Entleerung bei Cholelithiasis-Patienten nicht die Unterscheidung, ob diese Entleerungsstörung Ursache der Steinbildung ist oder ihre Folge darstellt. Diese Klärung scheint um so wichtiger, als offenbar auch bei Personen ohne Cholelithiasis häufig eine mit Cholesterol übersättigte Galle auftreten kann, ohne daß sich Steine bilden.

Zukünftige Forschungen müssen die Kinetik der Galle und insbesondere der Gallenblase in der Pathogenese der Gallensteine berücksichtigen.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. FRIEDMAN, G.D., KANNEL, W.B., DAWBER, T.R.: The epidemiology of gallbladder disease: Observations in the Framingham study.
J. Chron. Dis. 19, 273-292 (1966)
2. MALHOTRA, S.L.: Epidemiological study of cholelithiasis among railroad workers in India with special reference to causation.
GUT 2, 290 (1968)
3. SARLES, H., CHABERT, C. et al.: Diet and cholesterol gallstones.
Amer. J. Dig. Dis. 14, 531 (1969)
4. BOUCHIER, J.A.D.: Gallstone formation
Lancet 1, 711-5 (1971)
5. BOUCHIER, J.A.D.: Aetiology and symptoms of gallstones.
Trans. of Med. Soc. of Lon. 88, 174-8 (1972)
6. ENDERLIN, N.: Statistische Erhebungen über das Gallensteinleiden.
Schweiz. Med. Wschr. 88, 855 (1958)
7. INGELFINGER, F.J.: Digestive disease as a national problem.
Gastroenterology 55, 102 (1968)
8. WENCKERT, A., ROBERTSON, B.: The natural course of gallstone disease. Eleven years review of 781 nonoperated cases.
Gastroenterology 50, 376 (1966)
9. MORISSEY, K., EISENMENGER, W.: Medical aspects of disease of the gallbladder and biliary tree.
Am. J. Med. 51, 642-50 (1971)

10. COLE, W.H.: Recent trends in gallbladder surgery.
J.A.M.A. 150, 631 (1952)
11. SPARKMAN, R.S.: Gallstones in young woman.
Ann. Surg. 145, 813-24 (1957)
12. SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W.: j-Glutamyl-Transpeptidase
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1572 (1973)
13. CLASSEN, M., DEMLING, L.: Präoperative Pankreasdiagnostik mit
der Duodenoskopie.
Chirurg 43, 247 (1972)
14. LUTZ, H., et al.: Gallensteindiagnostik mit Ultraschall.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 1329-31 (1975)
15. HAMPERL, H., Hrsgbr. Eder, M., Gedigk, F.: Lehrbuch der allge-
meinen Pathologie und pathologischen
Anatomie.
Springer-Verlag Eerlin 1977 S. 570-72
16. KLEIN, H., FISCHER, W.: Form und Analyse der häufigsten Gallen-
steine.
Zbl. allg. Fath. path. Anatomie
95, 360 (1956)
17. WOLPERS, C.: Die Bedeutung des Steintyps für den
Träger von Gallensteinen.
Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt
12, 179 (1956)
18. GANONG, W.F.: Medizinische Physiologie
Springer-Verlag 1971 S. 460
19. DIETSCHY, J.M., WILSON, J.D.: Regulation of cholesterol
metabolism.
New Engl. J. Med. 282, 1128-38 (1970)

20. HOFMANN, A.F., SMALL, D.M.: Detergent properties of bile salts: correlation with physiological function.
Ann. Rev. Med. 18, 333-76 (1967)
21. SANDELOM, P., BOEGTHIN, W.L., IVY, A.C.: The effect of CCK on the choledochoduodenal mechanism.
Am. J. Physiol. 113, 175-80 (1935)
22. NEIDERHISER, D.H., ROTH, H.P.: Cholesterol solubilization of solutions of bile salts plus lecithin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,
128, 221-25 (1968)
23. NILSSON, S., SCHERSTEN, T.: Importance of bile acids for phospholipid secretion into human hepatic bile.
Gastroenterology 57, 525-32 (1969)
24. SWELL, L., BELL, C.C.: Bile acids and lipid metabolism III.
Biochem. Biophys. Acta 164, 278-84 (1968)
25. DANIELSSON, H.: Present status of research on catabolism and excretion of cholesterol.
Adv. Lipid. Res. 1, 335-85 (1963)
26. DOWLING, R.H.: The enterohepatic circulation.
Gastroenterology 62, 122-40 (1972)
27. SMALL, D.M., DOWLING, R.H. et al.: The enterohepatic circulation of bile salts.
Arch. Intern. Med. 130, 506-27 (1972)
28. ADMIRAND, W.H., SMALL, D.M.: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man.
J. Clin. Invest. 47, 1043-52 (1968)
29. BRANDT, J.: Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Galle.
Pflügers Arch. path. Anat. 90, 491 (1902)

30. TELFER, S.V.: The concentration of biliary constituents in the human gallbladder.
Glasgow Med. J. 30, 395 (1949)
31. SCHREIBER, H.: Zum Bau und Entleerungsmechanismus der Gallenblase.
Anat. Anz. 87, 257 (1939)
32. SCHREIBER, H.: Das Muskellager der menschlichen Gallenblasenwand im Vergleich zu den vierfüßigen Säugern.
Z. Anat. Entwicklungsgeschichte
111, 91 (1942)
33. WHITAKER, J.R.: The mechanism of the gallbladder.
Am. J. Physiol. 128, 411-36 (1926)
34. IVY, A.C., OLDBERG, E.: Hormone mechanisms for gallbladder contraction and evacuation.
Am.J. Physiol. 86, 599-613 (1928)
35. JORFES, J.E., MUTT, V. et al.: Further purification of CCK and pancreozymin.
Acta Chem. Scand. 18, 2408-10 (1964)
36. MALAGELADA, J.R., GO, V.L.: Interactions between intraluminal bile acids and digestive products on pancreatic and gallbladder function.
J. Clin. Inv. 52, 2160-65 (1973)
37. SIRCUS, W.: Studies on the mechanism of bile in the duodenum inhibiting gastric secretion.
J. Exp. Physiol. 43, 114-33 (1958)
38. JORFES, G., MUTT, V.: CCK. Physiologie und klinische Anwendung.
Klinische Wochenschrift 48, 65-71 (1970)

39. EDHOLM, P.: Gallbladder evacuation in the normal male induced by CCK.
Acta Radiol. 53, 257-65 (1960)
40. TORSOLI, A., RAMAZINO, L.M., et al.: Experiments with CCK.
Acta Radiol. Scand. 55, 193-206 (1961)
41. PARK, C.Y., FAE, Y.S. et al.: Radiological studies on emptying of the gallbladder.
Ann. Surg. 171, 294-99 (1970)
42. JORPES, E., MUTT, V., TOMENIUS, J., et al.: CCK in the roentgenologic examination of the biliary tract.
Röntgen-Blätter 11, 145-57 (1958)
43. BRODEN, B.: Experiments with CCK.
Acta Radiol. 49, 25-30 (1958)
44. BACKLUND, V.: Die Verwendung des CCK in der Röntgen-diagnostik.
Radiologe 10, 36-39 (1970)
45. GORDON-TAYLOR, G., WHITEY, L.E.H.: A bacteriological study of 50 cases of cholecystectomy with special reference to anaerobic infection.
Brit. J. Surg. 18, 78 (1930)
46. MOYNIHAN, B.: Some aspects of cholelithiasis.
Brit. Med. J. 1, 393 (1925)
47. POTTER, M.G.: Observations of the gallbladder and bile during pregnancy at term.
J.A.M.A. 106, 1070-74 (1936)
48. STAUBER, R.: Mechanische Faktoren bei der Gallensteinbildung.
Leber, Magen, Darm 4, 27-31 (1974)

49. WANNAGAT, L.: Die direkte Gallenblasenpunktion.
aus W. Boecker (Hrsg.), Gallenblase
und Gallenwege.
Thieme Verlag Stuttgart (1963) S. 63
50. MAKI, T.: Pathogenesis of calcium bilirubinate
gallstones: role of E.coli, β -glucuronidase and coagulation by anorganic ions,
polyelectrolytes and agitation.
Ann. Surg. 164, 90 (1966)
51. VLAHCEVIC, Z.R., BELL, C.C., et al.: Diminished bile acid pool
size in patients with gallstones.
Gastroenterology 59, 165-73 (1970)
52. SMALL, D.M., RAFO, S.: The source of abnormal bile in patients
with cholesterol gallstones.
New Engl. J. Med. 283, 53-57 (1970)
53. SHAFFER, E.A., BRAASCH, J.W., SMALL, D.M.: Bile composition at
and after surgery in normal persons and
patients with gallstones. Influence of
cholecystectomy.
New Engl. J. Med. 287, 1317-22 (1972)
54. SIMMONS, F., ROSS, A., BOUCHIER, J.: Alterations in hepatic bile
composition after cholecystectomy.
Gastroenterology 63, 466-71 (1972)
55. GRUNDY, S.M., METZGER, A.L., ADLER, R.D.: Mechanism of
lithogenic bile formation in American
Indian women with cholesterol gallstones.
J. Clin. Invest. 51, 3026-43 (1972)
56. SWELL, L., BELL, C.C., VLAHCEVIC, Z.R.: Relationship of bile acid
pool size to lipid excretion and the
formation of lithogenic bile in man.
Gastroenterology 61, 716 (1971)

57. MIETTINEN, T.A.: Cholesterol production in obesity.
Circulation 44, 842 (1971)
58. THISTLE, J.L., SCHOENFIELD, L.T.: Lithogenic bile among young
Indian women; lithogenic potential
decreased with chenodesoxycholic acid.
New Engl. J. Med. 248, 177-81 (1971)
59. SAMPLINER, R.E., BENNETT, P.H., COMESS, L.J., et al.: Gallbladder
disease in Pima Indians: demonstration
of high prevalence and early onset by
cholecystography.
New Engl. J. Med. 283, 1358-64 (1970)
60. NAKAYAMA, F., van der LINDEN, W.: Bile composition: Sweden versus
Japan.
Amer. J. Surg. 122, 8-12 (1971)
61. TORVIK, A., HOIVID, B.: Gallstones in an autopsy serie:
incidence, complications and correlations
with carcinoma of the gallbladder.
Acta Chir. Scand. 120, 168-74 (1960)
62. MIYAKE, H., JOHNSTONE, C.G.: Gallstones: ethnological studies.
Digestion 1, 219-28 (1968)
63. HAFNER: pers. Mitteilung
64. SCHROEDER, H.: Beitrag zur Aetiologie und Statistik
der Cholelithiasis.
in C.Goeller 1882 Straßburg, S. 32
65. GLENN, F., MC SHERRY, C.: Gallstones and pregnancy among 300 young
women treated by cholecystectomy.
Surg., Gyn., Obstetr. 127, 1067-72 (1968)
66. MANN, F.C., HIGGINS, G.M.: Effect of pregnancy upon emptying of
gallbladder.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.
24, 930 (1925)

67. GERDES, M.M., BOYDEN, E.A.: Rate of emptying of human gallbladder in pregnancy.
Surg., Gyn., Obstetr. 66, 145 (1938)
68. WESTPHAL, K.: Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der extrahepatischen Gallenwege.
Zeitschrift f. Klin. Med.
96, 22/52/95 (1923)
69. NILSSON, S., STATIN, S.: Gallbladder emptying during normal menstrual cycle.
Acta Chir. Scand. 133, 648-52 (1967)
70. WILCOX, L.L., ENGLERT, E.J.: American Indian maiden: menstrual cycle, biliary stasis and gallstones (abstract).
Gastroenterology 62, 189 (1972)
71. ADLERCREUTZ, H., TENHUMEN, R.: Some aspects of the interaction between natural and synthetic female sex hormones and the liver.
Am. J. Med. 49, 630-48 (1970)
72. BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAMME: Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease and breast tumors.
Lancet 1, 1399-1404 (1973)
73. STRASBERG, S.M.: Pathogenesis of human cholesterol gallstones.
Can. Med. Assoc. J. 112, 484-88 (1975)
74. OSTROW, J.D.: Absorption by the gallbladder of bile salts, sulfobromophthalein, iodopamide.
J. Lab. Clin. Med. 74, 482-94 (1969)

75. NAKAYAMA, F., et al.: Role of gallbladder in gallstone formation.
Acta Chir. Scand. 140, 45-49 (1974)
76. VLAHCEVIC, Z.R., BELL, C.C., et al.: Significance of the liver in the production of lithogenic bile in man.
Gastroenterology 59, 62-69 (1970)
77. NAUNYN, B.: Klinik der Cholelithiasis
Hrsg. F.C. Vogel (Leipzig) 8, 187 (1926)
78. HULTEN, O.: Contractions of the gallbladder and the formation of gallstones (III).
Acta Chir. Scand. 136, 53-56 (1970)
79. MAXFIELD, M., WOLINS, W.: A PAS-staining macromolecular component of human hepatic bile.
Clin. Chim. Acta 4, 647-51 (1959)
80. FRESTON, J.W., BOUCHIER, J., NEWMAN, J.: Biliary mucous substances in dihydrocholesterol induced cholelithiasis.
Gastroenterology 57, 670-78 (1969)
81. VERSCHURE, J.C.M.: Electro-chromograms of human bile.
Clin. Chim. Acta 1, 38-48 (1956)
82. WOMACK, N.A., ZAPPA, R., IRVIN, G.L.: The anatomy of gallstones.
Ann. Surg. 157, 670-86 (1963)
83. BOUCHIER, J.A.D., EL KODSI, B.M., COOPERBAND, S.R.: Mucous substances and viscosity of normal and pathological human bile.
Gastroenterology 49, 343-53 (1965)

84. ABAURRE, R., GORDON, S.G.: Fasting bile salt pool size and composition after ileal resection. *Gastroenterology* 57, 679-88 (1969)
85. METZGER, A.J., ADLER, R.D., GRUNDY, S., et al.: Diurnal variation in biliary lipid composition. *New Engl. J. Med.* 288, 333-36 (1973)
86. HULTEN, O.: Formation of gallstones (I). *Acta Chir. Scand.* 134, 12-30 (1968)
87. THUREBORN, E.: Formation of gallstones in man. *Archives of Surgery* 91, 952 (1965)
88. RAINS, A.J.H.: Researches concerning the formation of gallstones. *Brit. Med. J.* 5306, 685-91 (1962)
89. EDHOLM, P.: Emptying of the human gallbladder under the stimulus of CCK. *Acta Radiol.* 50, 521-31 (1958)
90. SACCHETTI, G., MANDELLI, V., et al.: Influence of age and sex on gallbladder emptying induced by a fatty meal in normal subjects. *Amer. J. Roentgen.* 119, 40-45 (1973)

7. L E B E N S L A U F

Name: Michael W ü r b a c h
geboren am: 15. Oktober 1950
Geburtsort: Mainz/Rhein
Vater: Dieter Würbach (Richter)
Mutter: Hildegard Würbach, geb. Steiger
(Hausfrau)

Schulen und Studium:

1956-1960 Maler-Becker Schule Mainz-
Gonsenheim
1960-1970 Gutenberg-Gymnasium Mainz
1970 Abitur
1970 WS Immatrikulation an der Joh.
Gutenberg Universität Mainz
1971 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1972 Ärztliche Vorprüfung
Juli 1976 Ärztliche Prüfung
Nov. 1976 -
April 77 MA-Zeit Ev. Krankenhaus
Hattingen
Juni 1977 -
Nov. 1977 MA-Zeit Städt. Klinik Darmstadt
Nov. 1977 Approbation
seit Jan. 1978 Stabsarzt bei der
Bundeswehr

Druck: Reinartz

Copier- und Offset-Center

Gaustraße 16, Telefon 06131/93870 + Kirschgarten 3, Telefon 06131/96202
6500 Mainz

